



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09274029 A**(43) Date of publication of application: **21 . 10 . 97**

(51) Int Cl

G01N 30/88
G01N 30/06
G01N 30/18
G01N 30/24
G01N 30/26
G01N 30/34
G01N 30/74
G01N 33/53
G01N 35/04
G01N 35/08

(21) Application number: **08082540**(22) Date of filing: **04 . 04 . 96**(71) Applicant: **TOSOH CORP**(72) Inventor: **FUKUNAGA SHINGO**
MISONOO TOSHIYUKI**(54) SACCHARIZED HEMOGLOBIN ANALYZER**

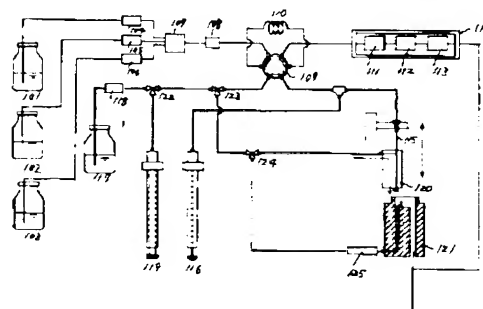
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a saccharized hemoglobin analyzer by which a change in the baseline of a chromatogram can be suppressed when a solution having a large concentration difference is changed over by installing a solution supply system which comprises a plurality of solution tanks which hold buffer solutions having different salt concentrations.

SOLUTION: A solution supply system is provided with solution tanks 101 to 103 which hold, e.g. three kinds of buffer solutions having different salt concentrations, with a flow-passage changeover device 107 and with a solution feed pump 108. A sample injector 109 at the sample supply system communicates with a detection system. The detection system is constituted of a heater 111, of a column 112 which is packed with a cation-exchange resin, of a flow cell-type absorptiometer 113 and of an oven 114. In a sample sampling system, a blood sample is sampled by a needle 115 and a first syringe 116. A pretreatment system which is composed of a diluent tank 117 and of a second syringe 119 cleans respective components in order to prevent the blood sample from being diluted, mixed, hemolyzed and contaminated. A pretreatment tank 121 is provided with a waste liquid tank and with a dilution

tank in order to dilute the blood sample.

COPYRIGHT: (C)1997.JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-274029

(43) 公開日 平成9年(1997)10月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所	
G 0 1 N	30/88		G 0 1 N	30/88	Q
	30/06			30/06	C
	30/18			30/18	H
					G
	30/24			30/24	E
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 12 頁) 最終頁に続く					

(21) 出願番号 特願平8-82540

(71) 出願人 000003300

東ソー株式会社

(22) 出願日 平成8年(1996)4月4日

山口県新南陽市開成町4560番地

(72) 発明者 福永 信吾

東京都町田市中町3-18-6-205

(72) 発明者 御園生 利幸

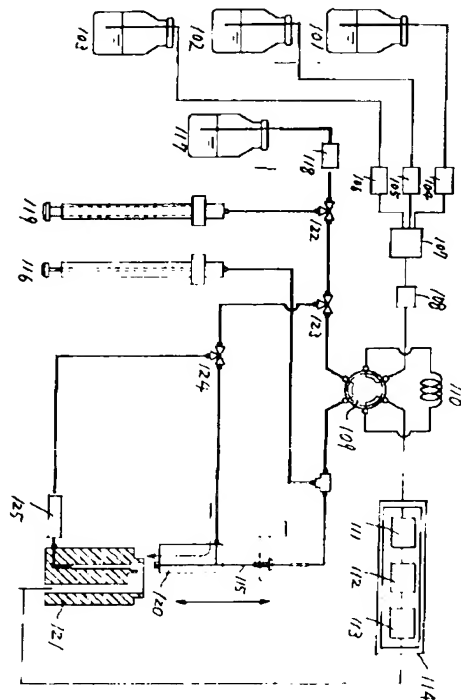
神奈川県海老名市国分南2-10-33

(54) 【発明の名称】 糖化ヘモグロビン分析装置

(57) 【要約】

【課題】従来の糖化ヘモグロビン分析装置における、例えば溶液の切り替え時の検出器のベースラインの変動等を排除し、より再現性の高い分析結果を得ることのできる装置を提供する。

【解決手段】液体流路切り替え装置を備えた溶液供給系、試料供給系、2つの温調装置を備えた検出系、ラック及びラックに担持された管の保持、位置決め装置を備えたラック搬送系、試料採取系、2つのシリンジを有する前処理系を装備した糖化ヘモグロビン分析装置により前記課題を解決する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】血液試料中の糖化ヘモグロビン分析装置であって、少なくとも、(A)塩濃度の異なる2種類以上の緩衝液を保持する2以上の溶液タンク、前記2以上の溶液を切り替えて以降の流路系に供給する液体流路切り替え装置及び溶液を送液するための送液ポンプを備え、各溶液タンクは流路切り替え装置を介して送液ポンプと配管で連通された溶液供給系、(B)前記溶液供給系の送液ポンプと配管で連通されたサンプルルーブを有するサンプルインジェクタを備える試料供給系、(C)配管中の液体の温調のためのヒータ、陽イオン交換樹脂を充填したカラム、カラムからの溶出液の吸光度を測定するためのフローセル型検出器及びこれら全てを覆う温調のためのオーブンを備え、ヒータと前記試料供給系のサンプルインジェクタ、ヒータとカラム及びカラムと検出器は配管で連通された検出系、(D)ラックに担持された血液試料を保持する管を搬送路に沿って搬送するラック搬送装置、ラックの保持位置決め装置及びラックに担持された管の保持位置決め装置を備えたラック搬送系、

(E)ラック搬送と共に搬送される管から血液試料を採取するためのニードル及び第一シリンジを備え、ニードルと第一シリンジは配管で連通された試料採取系、及び、(F)配管の洗浄液を兼ねた血液試料の希釈液を保持する希釈液タンク、第二シリンジ、前記試料採取系のニードル外周を洗浄するためのニードル洗浄ブロック、血液試料の希釈及び溶血操作のための廃液槽と希釈槽が一体に形成された前処理槽、希釈された血液試料の混合及び溶血操作のための混合流路及び3個のバルブを備え、ここで第二シリンジは、(1)第一バルブを介して希釈液タンクと配管で連通され、(2)第一バルブ、第二バルブ及び前記試料供給系のサンプルインジェクタを介して前記試料採取系のニードルと配管で連通され、(3)第一バルブ、第二バルブ及び第三バルブを介して前記ニードル洗浄ブロックと配管で連通され、そして、(4)第一バルブ、第二バルブ、第三バルブ及び混合流路を介して前記希釈槽と連通されている、前処理系、とを有する前記装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、液体クロマトグラフィーを利用した糖化ヘモグロビン分析装置に関するものである。更に詳しくは、血液試料を保持した真空採血管破体温調装置に関するものである。更に詳しくは、真空採血管等の管に保持された血液試料中の糖化ヘモグロビンについて、自動的に分析を行う装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】従来から、血液試料中の糖化ヘモグロビン分析を行うための装置が市販されている。この装置では、真空採血管を担持するラックを自動的に搬送し、

搬送路中で針状のニードルを用いて血液試料を採取し、これを希釈・溶血させた後、希釈後の血液試料（以下、本明細書においては希釈後試料という）の一定量を陽イオン交換樹脂等を充填した分析カラムに供してまず糖化ヘモグロビン成分を吸着させ、後に比較的高い濃度の緩衝液等を供して吸着成分を溶出させ、この溶出成分の吸光度を測定する。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】糖化ヘモグロビンは糖尿病等の診断マーカーとして注目を集めており、病院や診断センター等の種々の臨床検査機関で糖化ヘモグロビン分析が実施されている。糖化ヘモグロビン分析に際しては、前記したように、複数の溶液を切り替えて分析カラムに供する必要があるが、従来の装置では、溶液の切り替え時に溶液に空気等の気泡が混入してしまい、カラムに対する溶離液の供給速度（流速）が不安定になって測定結果に誤差を生じたり、検出器においてベースラインの乱れが生じる等の課題があった。

【0004】また、通常はカラムオーブンをを用いて分析カラムの温度変化を抑え、外部温度の変化に起因する検出器のベースラインの変動を抑えていたが、カラムオーブン内の温度と装置が設置された室内の温度差が大きいと、カラムオーブン内の温度が所定の温度に達するのに長時間が必要で、装置を稼働してから待ち時間が長いという課題があった。またカラムオーブンの場合、何らかの外部要因によりカラムオーブン内の温度が所定の温度範囲外になった場合、所定の温度に戻るのに長時間を必要とするという課題もあった。

【0005】この課題に対しては、ウォーターバス等のカラムオーブン以外の温調装置を追加することも試みられているが、装置が大型化するため小型の分析装置を供給することが困難で、しかもメンテナンスも困難であるという課題があった。

【0006】また、従来から検出器にはフローセル型の吸光度計が使用されているが、溶液を切り替えてカラムに供する糖化ヘモグロビン分析において、溶液の濃度差が大きい場合等、光の屈折率の差が大きい場合には、フローセルの液体流路中で屈折率の異なる溶液の層が形成されることに起因して得られるクロマトグラムのベースラインが変動するという課題があった。

【0007】分析に供される血液試料は、真空採血管等に保持され、ラックに担持されて分析装置のサンプルリング位置に搬送されるが、この搬送は真空採血管をサンプルリング位置で停止させるため、パルスモータなどを用いて間欠的に行われるのが普通である。しかしながら、停止時の慣性によるオーバーラン、装置中の他の駆動部分により生じる振動によるズレ、装置の傾斜によるズレなど生じることがあり、この場合にニードルを用いたサンプルリングに支障が生じるという課題があった。通常、真空採血管は中心部にニードル貫通部を有するゴム製又は

10

20

30

40

50

金属製のキャニオンで覆われているが、その製造元等によって種々のものが存在し、円筒状の外形を呈しているものの、管の外径や長さは同一ではない。このため、種々のサイズの真空採血管を担持可能にするには、ラックの管ホルダー部の内径を種々の管の外径より大きくしておくのが普通であるが、この結果、外径の小さな管ではホルダー部との間隙が大きくなり、サンプリング操作において、ニードルが管の中心に下降しないために吸引不良やセンシング不良を発生させ、時にはニードルが貫通用の管の中心部に下降しないために破損してしまうという課題があった。

【0008】ニードルを用いて真空採血管から血液試料を採取する場合、種々の事情により3マイクロ以上の吸引が必要であるが、血液試料はカラムに供する前に200倍～400倍に希釈する必要がある。このため、血液試料を希釈するための希釈槽容量を1500マイクロ程度以上とする必要があり、この結果、洗浄操作には3000マイクロ程度以上の多量の洗浄溶液が必要になるという課題があった。また、希釈槽の洗浄のために専用の吸引ポンプと専用バルブが必要であり、ニードル

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、液体クロマトグラフィーを用いた糖化ヘモグロビン分析装置における前述のような課題に鑑みて、これを解決すべく鋭意検討を行った結果、本発明を完成するに至った。即ち本発明は、血液試料中の糖化ヘモグロビン分析装置であつて、少なくとも、(A)塩濃度の異なる2種類以上の緩衝液を保持する2以上の溶液タンク、前記2以上の溶液を切り替えて以降の流路系に供給する液体流路切り替え装置及び溶液を送液するための送液ポンプを備え、各溶液タンクは流路切り替え装置を介して送液ポンプと配管で連通された溶液供給系、(B)前記溶液供給系の送液ポンプと配管で連通されたサンプルループを有するサンプルインジェクタを備える試料供給系、(C)配管中の液体の温調のためのヒータ、陽イオン交換樹脂を充填したカラム、カラムからの溶出液の吸光度を測定するためのフローセル型検出器及びこれら全てを覆う温調のためのオーブンを備え、ヒータと前記試料供給系のサンプルインジェクタ、ヒータとカラム及びカラムと検出器は配管で連通された検出系、(D)ラックに担持された血液試料を保持する管を搬送路に沿って搬送するラック搬送装置、ラックの保持位置決め装置及びラックに担持された管の保持位置決め装置を備えたラック搬送系、(F)ラック搬送と共に搬送される管から血液試料を採取するためのニードル及び第一シリンジを備え、ニードルと第一シリンジは配管で連通された試料採取系、及び、

(F)配管の洗浄液を兼ねた血液試料の希釈液を保持する希釈液タンク、第二シリンジ、前記試料採取系のニードル外周を洗浄するためのニードル洗浄ブロック、血液試料の希釈及び溶血操作のための廃液槽と希釈槽が一体に形成された前処理槽、希釈された血液試料の混合及び溶血操作のための混合流路及び3個のバルブを備え、ここで第二シリンジは、(1)第一バルブを介して希釈液タンクと配管で連通され、(2)第一バルブ、第二バルブ及び前記試料供給系のサンプルインジェクタを介して前記試料採取系のニードルと配管で連通され、(3)第二バルブ、第三バルブ及び第二バルブを介して前記ニードル洗浄ブロックと配管で連通され、そして、(4)第一バルブ、第二バルブ、第三バルブ及び混合流路を介して前記希釈槽と連通されている、前処理系、とを有する装置である。以下、本発明の構成の一例を、図面に基づき詳細に説明する。

【0010】図1は、本発明の装置における(D)ラック搬送系以外、即ち(A)溶液供給系、(B)試料供給系、(C)検出系、(E)試料採取系及び(F)前処理系の構成を示す図である。以下、各系について順に説明する。(A)溶液供給系は、塩濃度の異なる3種類の緩衝液を保持する3の溶液タンク101～103、前記3種類の溶液を切り替えて以降の流路系に供給する液体流路切り替え装置107及び溶液を送液するための送液ポンプ108を備えている。本発明の装置では、図1に示したように、溶液中の気体を脱気するための脱気装置104～106を溶液タンク101～103と液体流路切り替え装置の間に配置することが好ましい。なお図1の例では3種類の溶液を使用しているが、2種類の溶液又は1種類以上の溶液を使用しても良い。ちなみに図1の例では、異なる濃度のコハク酸緩衝液を使用し、それぞれ分析カラムへの血液試料(希釈後試料)の送液、カラムの洗浄及びカラムからの糖化ヘモグロビン成分の溶出のために使用する構成としてある。この例では、送液ポンプ108の送液量は1.5ml/分とした。

【0011】流路切り替え装置107としては図2に示したものを例示できる。図2aは流路切り替え装置107の断面図であり、図2bは図2aで示した装置を横から観察した図である。本発明に好適に使用される流路切り替え装置は、図2に示したような、2以上の溶液流入口、一の溶液流出口及び一の気体流出口と、これら口に連続する空隙を有するチャンバを有する流体流路切替装置であつて、チャンバのそれぞれの口に連続する空隙はチャンバ内の1の連通部に連通し、ここで気体排出口及び気体排出口に連続する空隙は前記チャンバ内の連通部より上部に構成され、そして、溶液流出口及び溶液流出口に連続する空隙は前記気体排出口及び気体排出口に連続する空隙より下部に構成されているものである。201はチャンバ本体、202は溶液流入口、203は溶液流入口に接続された配管、204は、205は溶液フ

ンクを示す。

【0012】図2から明らかなように、溶液タンク205及び溶液タンクとチャンバを接続する配管203は重力によって溶液タンクに保持された溶液が自然にチャンバ内の連通部206に流入し得るように該連通部より上部に設置されている。本図では、連通部206から溶液流入口202に連通する空隙207は水平であるが、傾きが設けられていても差し支えない。連通部206からは、空隙208が気体排出口209に連通している。気体排出口209には導管210が接続されているが、当該導管210の先端部にはシリコンチューブ211が接続され、かつ、末端部は栓212で閉塞されている。気体排出口209及び気体排出口に連通する空隙208は前記チャンバ内の連通部206より上部に構成されている。一方、チャンバ202内の連通部206からは空隙214が溶液流出口213に連通し、配管215が接続されている。導管215は送液ポンプ216に接続される。溶液流出口213及び溶液流出口に連通する空隙214は気体排出口209及び気体排出口に連通する空隙208より下部に構成されている。

【0013】溶液供給系は、このように、最終的に図1の溶液タンク101～103に保持されたいずれかの溶液を選択的に試料供給系に供給する。

【0014】試料供給系は、前記溶液供給系の送液ポンプ108と配管で連通されたサンプルループ110を有するサンプルインジェクタ109を備える。サンプルインジェクタは、例えば図1に示したように6方インジェクションバルブを利用したものを使用することができる。この6方インジェクションバルブを利用したサンプルインジェクタ109は、6の溶液導入口を有し、隣接する2の導入口同士を連通し得るものである。図1に示した装置におけるサンプルループ110の容量は10マイクロリットルとしてある。

【0015】サンプルインジェクタ109は、検出系と連通している。検出系は、配管中の液体の温調のためのヒータ111、陽イオン交換樹脂を充填したカラム112、カラムからの溶出液の吸光度を測定するためのフローセル型吸光度計113及びこれら全てを覆う温調のためのオーブン114を備える。ヒータ111は、例えば配管を棒状の発熱体に巻き付ける等して構成することが可能であるが、図3に示したようなものを例示することができる。図3の例では、熱伝導性の配管301をコイル状とし、このコイル状配管を熱伝導性の筐体302の中に入れ、熱伝導性部材で埋設して303を得、これに発熱体304を密着させたものである。なお熱伝導性部材としては半田等が、筐体の素材としては鉄などの金属を使用すれば良い。

【0016】カラム112は、糖化ヘモグロビン成分を分離するため、シリカゲル等を基材とする陽イオン交換樹脂を充填したカラムである。通常カラムは、容量0.

6ml程度で十分である。カラム112は吸光度計を含む検出器113と配管によって連通される。検出器としてはフローセル型の吸光度計を使用する。

【0017】吸光度計の詳細を図4に示す。図4に示したフローセル型吸光度計は、両端が光透過性平板によって閉塞された測定されるべき溶液の流路と、該流路に液体を導入するための導入路と、該流路から液体を排出するための排出路とからなり、光源からの光は光透過性平板の一方から流路内に入射し、光透過性平板の他方から出射するフローセル型吸光度計であって、入射側の光透過性平板前面には第一の光絞りが、出射側の光透過性平板の後面には第二の光絞りがそれぞれ設けられ、第一の光絞りの流路の軸線に対して直角方向での開口径は、前記流路の軸線に対して直角方向での最小径と同一又はそれより小さく、第二の光絞りの流路の軸線に対して直角方向での開口径は第一の光絞りのそれと同一又はそれ以上であることを特徴とする。

【0018】より詳しくは、図4に示したように、流路となる円柱状空間407、流路に液体を導入する導入路410、流路から液体を排出するための排出路411、流路の端を閉塞する平板409a及び409b、平板を本体406に取り付ける機能を兼ね備えた第一の光絞り408a及び第二の光絞り408bで構成される。流路407は、導入された液体の流通及び測定のための光の通過を妨げない形状であれば特別の制限はなく、例えば四角柱状等の多角形状等であっても良い。テーパ形の流れであっても良いが、加工の容易性、量産性の観点からは、単なる円柱状が特に好ましい。流路自体は両端が開放されているが、これを光透過性の平板409a、409bで閉塞させ、密閉空間を構成する。なお、この平板に代えて凸レンズを使用することもできる。

【0019】流路の末端付近には流路への液体導入路と排出路を設けるが、これらは図に示したように本体406の同一側面方向に設けても良いし、異なる方向に設けても良い。導入路途中には、導入される試料液体を混合するための拡散路を設けることが好ましい。例えば導入路の一部の径大きくしておき、液体の送液スピードがこの部分で低下するような構成が例示できる。これら平板は、それぞれ第一の光絞り408a、第二の光絞り408bにより流路に圧着され、取り付けられているが、各絞りは平板等へのコーティングであっても良い。第一の光絞りの流路の軸線に対して直角方向での開口径は、流路の軸線に対して直角方向での最小径と同一又はそれより小さくし、それぞれ光軸が一致するような位置関係に配置されている。即ち、流路の径、形状及び光絞りとの位置関係は、流路の入射側から入射し、流路を通過して出射側に到達し得る光束の最大径と同一又はそれより大きい光束を通過させる径及び形状であって、かつ、流路の内壁に入射した光が照射されないものである。このような意味においても、径が変化しない円柱状の流路

407は好適である。第一の光絞りの径をXとし、流路の軸線に対して直角方向での最小径をYとした場合に、その比(Y/X)が1.5以上となるように構成することが特に好ましい。例えば一又は二以上のピンホールを有する板等を好適な第一の光絞りとして使用する。第一の光絞りは、流路の入射側に位置する凸レンズ又は光透過性平板の直前等、可能な限りこれらに近接して配置することが好ましい。光源からの光の中で、平行光成分でない光が流路に入射し、内壁で乱反射するのを防ぐためである。

【0020】第二の光絞りの流路の軸線に対して直角方向での開口径は第一の光絞りのそれと同一又はそれ以上とする。第二の光絞りは、出射側から流路に光が入射することを防ぐ役割を有するため、可能な限り小さな径とすることが好ましい。より具体的には、前記した第一の光絞りと第二の絞りを同一とすることが例示できる。また第二の光絞りの、流路の出射側に位置する光透過性平板の直後等、可能な限りこれらに近接して配置することが好ましい。これら第一の光絞り及び第二の光絞りは、好ましくは良好な光吸収性を発揮するために黒色の部材で部材で構成する。特に図に示したように黒色で中空の円柱状の絞りは、本発明の第一及び第二光絞りとして好適である。

【0021】吸光度計は、光源等と共に検出系を構成する。吸光度計の光入射側には光源401を設置する。光源は発熱せず、かつ、糖化ヘモグロビン分析に好適な415nmの光を発光でき、小型の発光ダイオードが好ましい。発光ダイオードを使用することにより、より温度変動を排除した、再現性の高い糖化ヘモグロビン分析装置を提供することが可能である。発光ダイオード401には拡散シート402が張り付けられており、光は発光ダイオードの発光点を中心とするピンホール板403を通過した後、レンズ404により平行光にされ、干渉フィルタ405を通過して第一の光絞りに到達する。これら入射光側の配置は光のロスを防ぐため近接して配置する。平行光は、流路への入射に先だって第一の光絞り408aを通過し、流路の径よりも小さい光束とされる。このため、流路の内壁で乱反射することなく、出射側に到達する。当然のことながら、光絞りと流路の光軸は一致するように配置されている。出射側から出射した光(平行光)は、そのフォトダイオード等の受光系412に到達する。

【0022】受光系は、図4に示したように光路に対して傾斜(図中、Aの角度)として設置することが好ましい。これにより、受光系で反射された光が出射側から流路に侵入するのを防ぐことができる。また、例えば出射側に光の透過方向を単一方向に限定するダイクロミラー等を設置したり、ミラーやレーリーホーンを組み合わせた光学系を配置しても、出射側から流路に光が入射することを防止できる。特にレーリーホーン等で出射した光

を集光してフォトダイオード等の受光系に導くことが可能となる。従って、第一の光絞りの径を小さくして流路に入射する光をより平行光に近いものとすることができ、流路内での乱反射を減少することが可能である。なお、干渉フィルタ及び2の受光系を吸光度計の出射側に配置し、かつ、受光系の前にダイクロミラーを設置して出射光を波長に応じて2分割して各受光系に導く等の構成にすれば、一方の受光系でレフティンズを、他方の受光系で糖化ヘモグロビンに由来する吸光を測定可能となり、好ましい。

【0023】以上に説明したヒーター、カラム及び検出器は、全てオープン4の中に設置される。オープンとしては、例えば底板に発熱体を用いた箱状のものを使用することができる。

【0024】このように本発明の糖化ヘモグロビン分析装置では、ヒーター111及びオープン114を用いて温調を行う。この際の温度は、発明者らの知見によれば25プラスマイナス0.2℃が糖化ヘモグロビン分析において特に好ましい。このような温度幅にヒーター及びオープンを温調するため、これらには温度センサーを取り付け、その検出信号に応じて自動的に温調を行う温度制御機構を設置すれば、自動的な温調操作が可能である。以上の構成を有する検出系を通過した溶液は、不図示の廃液溜に廃棄される。

【0025】本発明の試料採取系は、ラック搬送と共に搬送される管から血液試料を採取するためのニードル115及び第一シリンジ116を備える。通常、糖化ヘモグロビン分析における血液試料は、真空採血管により供給されるが、これを用いるためにはニードルとして真空採血管を貫通し得る、針状のものを使用する。ニードルの長さや具体的な形状は、適宜選択すれば良い。ニードルは配管により第一シリンジと連通され、第一シリンジは、ニードルを用いて真空採血管から一定量の血液試料を採取するために使用される。通常、ニードルによる血液試料の採取量は3マイクロリットル程度である。

【0026】本発明の前処理系は、配管の洗浄液を兼ねた血液試料の希釈液を保持する希釈液タンク117、第二シリンジ119、前述の試料採取系のニードル外周を洗浄するためのニードル洗浄ブロック120、血液試料の希釈及び溶血操作のための廃液槽と希釈槽が一体に形成された前処理槽121、希釈された血液試料の混合及び溶血操作のための混合流路及び3個の3リットルバルブ122～124を備える。本発明の装置では、希釈液中の気体を脱気するための脱気装置118を希釈液タンク117と第二シリンジ119の間に配置することが好ましい。ここで第二シリンジ119は、好ましくは脱気装置118及び第一バルブ122を介して希釈液タンク117と配管で連通され、第一バルブ122、第二バルブ123及び試料供給系のサンプリングバルブ109を介して試料採取系のニードル115と配管で連通され、第

バルブ122、第二バルブ123及び第三124バルブを介してニードル洗浄ブロック120と配管で連通され、そして、第一バルブ122、第二バルブ123、第三バルブ124及び混合流路125を介して前処理槽121中の希釈槽と連通されている。

【0027】前処理系の動きについて、図5に基づき説明する。前処理系は、血液試料の希釈、混合、溶血及びコンタミネーションを防止するための各部品の洗浄を行う系である。使用する配管の洗浄液を兼ねた血液試料の希釈液は、例えば赤血球を溶血可能な塩濃度を有し、かつ、洗浄のための界面活性剤を含む溶液等であれば良い。

【0028】図5に示したように、希釈液501はゴムキャップ502を有する真空採血管503等の中に入れられた血液試料504を希釈、溶血すると共に、血液試料を採取した後はニードル等を含む配管の洗浄液としての機能をも兼ね備えている。なお、希釈液で血液試料を希釈するのみでは赤血球の溶血が不完全な場合でも、後に説明する混合流路での十分な混合により十分な溶血効果を得ることが可能である。

【0029】前処理系は、第一シリンジ505、洗浄液501を保持するタンク、第一バルブ506及びこれらを連結する配管から構成される流路（溶液吸引系）、第二シリンジ505、通常のサンプリングシリンジ507、ニードル、第一バルブ506、第二バルブ515及びこれらを連結する配管から構成される流路（サンプリング系）、第三シリンジ505、ニードル洗浄ブロック508、第一バルブ506、第二バルブ515、第三バルブ509及びこれらを連結する配管から構成される流路（ニードル洗浄系）、第四シリンジ505、混合流路510、前処理槽511中の希釈槽511b、第一バルブ506、第二バルブ515、第三バルブ509及びこれらを連結する配管から構成される流路（混合流路系）を包含する。なお、希釈液の吸引、吐出用の第二シリンジ505及び血液試料を吸引、吐出する第一シリンジ512の役割の一部を別途追加したシリンジに負わせることも可能である。

【0030】前処理系は、実際の液体試料の前処理に先立ち、あらかじめ第二シリンジ505を運動させ、かつ、各バルブを切り替えて前記の系に希釈・洗浄溶液を満たしておく。ただし、混合流路系については、第二シリンジ505を用いて希釈槽511bを満たした希釈液を混合流路510と希釈槽511bの間まで後退させ、空気層を挟んで希釈液試料と洗浄液が位置し得るよう、希釈槽511b側に空気層を位置させることが好ましい。図5において、ニードル513は図中Aで示した垂直方向へ上下動可能に、ニードル保持機構514に保持されている。ニードル保持機構514は、図中Bで示した水平方向へ移動可能に不図示の基台に保持されている。このニードル保持機構514には、ニードル洗浄ブ

ロック508が取り付けられている。即ち、ニードル513は当該洗浄ブロック508を貫通して上下動可能に構成されているが、ニードル513の上下動によってニードル洗浄ブロック508との相対的位置関係が変動するように構成されている。

【0031】ニードル513は、まず基台の水平方向（B方向）の運動により、真空採血管503から血液試料504を採取するためのサンプリング位置の上部に移動する。この位置でニードル保持機構514は下方（A方向）に下降し、ニードル513はゴムキャップ502を貫通して血液試料504に浸漬される。この状態で第一シリンジ（図1における116）を運動させることにより所定量の血液試料を吸引する。糖化ヘモグロビン分析における吸引量は、通常、3マイクロリットル程度である。血液試料の吸引後、ニードル513はニードル保持機構514及び基台の運動により、ニードルの外周を洗浄するため、前処理槽511の排液槽511a上に移動する。この位置で、第二シリンジ505からニードル洗浄ブロック508に至る経路のバルブ506、515及び509を開き、ニードル洗浄系を開いて希釈液501をニードル洗浄ブロック508に供給し、ニードル513の外周を洗浄する。このニードル洗浄ブロック508は、ニードルを貫通させ、かつ、ニードルの洗浄路となるニードル外径よりも若干大きめの内径の柱状中空部が垂直方向に構成されたブロックである。この中空部はブロックの上部側面方向に設けられた洗浄溶液導入路と連通している。洗浄溶液導入路はバルブを介して第二シリンジ505と連結しており、ニードル洗浄系が開かれると希釈液501が導入路からニードル洗浄路に導かれ、ニードル513の外周を伝ってその外周を洗浄しながら排液槽511aへ廃棄される。このような構成によれば、排液のための特別な吸引ポンプ等を使用することなく、単に重力によって汚染された希釈・洗浄溶液の排液が可能である。むろん、排液槽511aを真空チャンバ等を介してポンプ等と連結することも可能である。なおニードル洗浄路は、ニードルを洗浄するための希釈液の流路であると同時に、ニードル洗浄ブロック508を貫通するニードル513を保持し、ニードル513の上下運動の際のガイドとしての役目も兼ね備えるため、その長さはできるだけ長くすることが好ましい。しかし、後に説明するように、ニードルを洗浄する際にニードル513を上動させることから、この上下動の範囲を勘案して適宜決定することができる。

【0032】ニードル洗浄ブロック508の垂直方向に構成されたニードル洗浄路の上方向先端は、Oリング等のシール部材によりシールされ、希釈・洗浄溶液が供給された場合に上部からオーバーフローせず、下端の開先端のみから排液されるように構成する。このOリング等のシール部材は、ニードル513の上下運動を抑制するものではなく、この状態でニードルを上動させること

により、ニードル513の外周に付着したゴムキャップの摩耗カス等をぬぐいとる効果を有する。このような上下運動は、3回程度行なうと良い。運動の幅は、ニードルの全体がOリング等と接触するようにすることが特に好ましいが、少なくともゴムキャップを貫通した部分が接触すれば十分である。また、ニードル外周への希釈・洗浄溶液の伝わりを良好にするため、希釈・洗浄溶液導入路はニードル洗浄路と直角に交差するように構成し、かつ、希釈・洗浄溶液導入路の内径をニードル洗浄路の内径よりも小さくすることが好ましい。

【0033】液体試料の希釈のための希釈槽511bと排液槽511aが一体に形成された前処理槽511の排液槽511a上で希釈液を流しつつ、複数回上下運動させることで外周を洗浄されたニードル513は、次に前処理槽511の希釈槽511b上に水平に移動し、その底部まで下降する。この位置で第一シリンジ512からニードル513に至る系を開き、ニードルに吸引した血液試料の全量を吐出する。この後、バルブを切り替え、第二シリンジ505からニードル513に至るサンプリング系を開き、希釈倍率に応じて希釈液501をゆっくりと吐出する。この時、希釈槽511bの容量は実際の分析に供する試料の量以上であれば、希釈により出現する希釈後試料の容量以下であっても良い。希釈槽511bと排液槽511aは一体として形成されているが、そのしきり511cは低くなっており、オーバーフローした希釈後試料は排液槽511aにこぼれるように構成する。なお、排液槽511aにオーバーフローした希釈後試料は、単に重力のみで排出が可能である。

【0034】希釈槽511bは、図5からも把握できるように、その水平方向の断面積が底部から上端部にいくほど大きくなるように構成されている。希釈槽511bの形状は、この断面積の変化が連続的となるようにテーパ状（先細りの錐状）としても良いが、図5のように3段階程度に変化する（3種類の底面積の異なる円柱を組み合わせたような）ステップ的な変化としても良い。このような構成とすることにより、血液試料の希釈液への拡散が不十分で希釈後試料に濃度勾配が生じ、比較的高濃度の部分が排液槽511aにオーバーフローして失われるという問題が生じることを防止できる。また、後述するように希釈後試料はニードル513で再度吸引するため、その底部にニードル513の先端部が到達し得るよう、底部の内径を考慮することが好ましい。本発明者らの知見によれば、希釈槽511bの底部は、後のニードル513による希釈後試料の良好な吸引等のため、その断面積がニードルの外径よりも、0.5mm～1.5mm大きい程度の円状で、上端部付近は、希釈時の拡散状態を良好にするために、底部の断面積の4～6倍程度とすることが特に好ましい。

【0035】以上の操作に続いて、バルブ506、515及び509を切り替えて第二シリンジ505から前処

理槽511の希釈槽511bの下端部に至る混合流路系を開き、第二シリンジ505を往復運動させて希釈後試料を図中のCで示した流路で往復させる。ここで、混合流路系の希釈槽511b近傍の配管は、図5からも明らかかなように配管の断面が大なる部分と小なる部分が複数箇所連続した特殊な混合流路510としてある。この混合流路510は、希釈後試料が当該部を通過する際の流速を変化させることで適当な乱流を発生させ、混合効率を向上するため、更には血液試料の溶血に効果的であ

る。混合流路の形状は図示したものに限定されず、通過する液体の流速を変化させて乱流を発生させ得るような断面積の変化がある形状であれば制限はない。当該経路は、好ましくは希釈槽511bと同一の容量を有し、又はそれ以上の容積を有するように構成する。混合流路系で混合された希釈後試料は、最終的に希釈槽に戻される。なお、混合流路系では、空気層を挟んで希釈・洗浄溶液と希釈後試料が位置する。この、混合流路系を用いた操作の間、ニードルは希釈槽511bに止めるが、いったん希釈槽511bの上部に移動させても良い。希釈槽511bに戻された希釈後試料の全量を、第二シリンジ505からニードル513に至るサンプリング系を開き、第二シリンジ505を運動させて吸引する。図5からも明らかかなように、第二シリンジ505からニードル513に至るサンプリング系には6方インジェクションバルブを使用したサンプルインジェクタ507が配置されており、ニードル513から吸引された希釈後試料の一定量はサンプルインジェクタ507中のサンプルループ507aに取り込まれる。ここで、ニードル513からサンプルループ507aに至る流路容量が希釈槽511bの容量より大きい場合、希釈後試料に続いて空気を取り込むためにニードル513をいったん希釈槽511bの上部に移動させる等しても良い。いずれにせよ、本発明の装置においては、サンプルループに確実に希釈後試料を送液できれば良い。

【0036】希釈後試料の全量をニードル513で吸引した後、ニードル先端を希釈槽の底部に位置させた状態で混合流路系を開き、第二シリンジ505を運動させて希釈液を吐出し、希釈槽511b及び混合流路510の洗浄を行う。この洗浄により、ニードルの外周に付着した希釈後試料も洗浄される。この後、第二シリンジを運動させて希釈槽511bに残った希釈液を混合流路と希釈槽の間まで後退させ、次の前処理操作で空気層を挟んで希釈後試料と洗浄・希釈溶液が位置し得るようになる。

【0037】前処理操作の最終段階として、ニードル513を希釈槽511bから排液槽511a上に移動させ、サンプリング系を開き、第二シリンジ505の運動により希釈液を吐出し、ニードルからサンプリング系に残った希釈後試料を廃棄すると共に希釈液を吐出し、これにより、ニードル内部を含むサンプリング系の洗浄を

行う。従って、次の採取操作の際にサンプリング系に残った希釈後試料等がコンタミネーションを生じないようにする。

【0038】本発明の(1D)ラック搬送系は、ラックの保持位置決め装置及び真空採血管の保持位置決め装置を備える。ラック保持装置は、ラックを搬送するためのラック搬送路と、搬送路を搬送されるべき複数の円筒状管を1列又は複数列に担持するためのラックであってその外縁部の搬送方向に平行な縁の少なくとも一カ所以上に凹状部又は凸状部を有するラックと、前記ラック搬送路に配置された、ラックの凹状部又は凸状部に嵌合する凸状又は凹状の掛かり止めと、を有し、ニードルによるサンプリング位置でラックを停止し保持位置決めする装置である。ラックの保持位置決め装置として図6～8に示したものを例示できる。

【0039】図6はラックの例を示す図である。図6に示したラック本体601は、矢印で示したラックの搬送方向に10本の真空採血管を1列に担持可能である。真空採血管を担持するための任意の筒状部の中心から隣接する筒状部の中心までの距離は20mmであり、外径が12～15mmの真空採血管を担持することが可能である。ラック601の外縁部中、矢印で示したラックの搬送方向に平行な縁602には、凹状部603が真空採血管を担持するための筒状部と併設されている。この例では、筒状部と同数(10)の凹状部が設置されている。図7は、図6における凹部603を拡大した図であり、凹部が半円柱状であることを示している。この例の凹状部の開口は8mmで、奥行きは5mm、深さは1.5mmである。

【0040】図8aはラックが搬送されるべき方向から本発明の糖化ヘモグロビン分析装置を観察した図である。不図示のラック搬送装置によりラック801は図の手前方向に搬送され、担持された真空採血管を概ね不図示のサンプリングニードルの直下に位置させ、ラックを停止する。一方、先端にラックの半円柱状の凹状部803と嵌合可能な形状(円柱)の回転部材804を取り付けた掛かり止め805は、糖化ヘモグロビン分析装置本体806に往復運動可能なリニアスライト807を介して保持されている。ラック搬送装置によりラック外縁部802の先端がサンプリング位置を通過する際から掛かり止め805と外縁部802の接触は開始される。

【0041】この際、掛かり止め805はスプリング810を伸張させつつ(下方への負荷を生じつつ)上方方向に押し上げられる。従って、掛かり止め805とラックの外縁部802の間には摩擦が生じるが、回転部材804の使用により、ラックはスムーズに搬送することができる。ラックの円筒状部分に担持された真空採血管808が概ねニードルの直下(サンプリング位置)に位置した瞬間、ラックの搬送が停止されると共に、ラックの凹状部と掛かり止め805が完全に嵌合し、嵌合する

ここで、スプリング810の収縮力により、掛かり止め805はラックを下方方向に押しつけ、これにより掛かり止めの回転部材がラックの凹状部に嵌合する。この際にも回転部材のローリングにより、ラックと掛かり止めの摩擦は最小限に抑えられ、かつ、仮にラックの位置がサンプリング位置から微妙にずれていた場合には正しい位置に矯正される。前述のモードによる血液試料の採取操作終了後、ラックを円筒状部の離間距離分間欠搬送して、次の真空採血管からの血液試料の採取を行うが、ラック搬送装置のラックを押す力と掛かり止めの回転部材801の効果により、ラック搬送開始と共に掛かり止めとラックの凹状部との嵌合は解かれる。図8bは、図8aに示したラック保持位置決め装置をラックの背面から観察した図である。ラックは、矢印Aの方向へ搬送されるが、この搬送は不図示の搬送装置に連結された搬送用掛かり止め811による。即ち、搬送用掛かり止め811は、搬送装置によりラックの円筒状部の離間距離を1ピッチとして間欠的にラックを押し出す。

【0042】ラック搬送系に設置される、例えば真空採血管の保持位置決め装置は、真空採血管の外径より大きい内径の筒状部を有するラックに担持された真空採血管をサンプリング位置に位置決め保持する装置であり、ラックの搬送路に沿った任意の位置に設置された基板と、当該基板に平面上で往復動又は摺動可能に保持された管押さえ部材とから構成されている。ここで、血液試料は通常、真空採血管に採取され、供給される。従って、本発明における管の保持位置決め装置は、例えば真空採血管を保持位置決めできるものであれば良いが、それに限定されるものではない。真空採血管の保持位置決め装置としては、図9に示したものを例示できる。この例では糖化ヘモグロビン測定に供される血液試料は真空採血管に入れているが、真空採血管のほとんどはゴムキャップ付きで、ゴムキャップ外径はメーカや管の外径寸法によらずほぼ15mmと均一であることを利用し、管押さえ部材と押さえ板を使用するが、押さえ板に代えて第二の管押さえ部材を使用することも可能である。

【0043】図6に示したように、黒矢印で示したラックの搬送路に沿った位置(サンプリング位置)に面する糖化ヘモグロビン分析装置筐体901を基板とし、その対向する位置に押さえ板902を設置する。基板には管押さえ部材903を平面上で往復動可能とすべくバネ904で保持させ、また管押さえ部材903の管と接触する部分にはこの回転可動部品(ローラー)905を取り付け、管押さえ部材903と押さえ板902で管を挟み込み、管906の軸線がラックの筒状部907の軸線と一致した位置で位置決め保持されるように構成してある。管押さえ部材903に取り付けたローラーは外径が10mmであり、これを概ね1.5mmのゴムキャップを効果的に保持し得るよう、1.4mm離間して取り付けただ、これら寸法は必ずしも適宜決定することかできる。

この例では、バネにより管押さえ部材903が管を押す力は50gf～250gfであるが、例えば管押さえ部材先端の回転可動部品に代えて真空採血管外周の形状に適合した形状の部材を使用し、エアシリンダ等により管がサンプリング位置近傍に搬送された後、管押さえ部材を押し当てるような構成とすることも可能である。

【0041】なおこの例のように、管押さえ部材903の管と接触する部分に回転可動部品（ローラー）905を取り付け、これをスプリングで基板に保持させた場合、ラックの搬送に伴う真空採血管906の搬送により管押さえ部材903は基板側に運動し、同時に真空採血管に対して負荷（押す力）を与えるため、前記エアシリンダ等の駆動装置を別途設ける必要がなく好ましい。即ち真空採血管は、管押さえ部材903と押さえ板902の間に割り込むことで、その搬送方向に直角な二方向から押されるが、管押さえ部材903と押さえ板902は同一平面上に配置されているため真空採血管に回転力を与えない。そして、管押さえ部材903と押さえ板902が真空採血管906を押す力のベクトルの合力はゼロで、合成点は管の軸線上かつラックの筒状部907の軸線上に位置するように構成されている。

【0045】以上のラック及び真空採血管の保持位置決め装置は、血液試料の採取後、真空採血管のゴムキャップを貫通したニードルを引き抜く際にも重要な意味を有する。即ち、ニードルとゴムキャップの摩擦により真空採血管やラックが引き上げられ、真空採血管がラックからはずれたり、ラックとラック搬送手段の係合が解かれて以後のラック搬送に支障を生じることがなくなる。

【0046】

【発明の効果】本発明は、溶液供給系、試料供給系、検出系、ラック搬送系、試料採取系及び前処理系を具備することにより、従来技術に見られる糖化ヘモグロビン分析における課題を解決するものである。

【0047】本発明の溶液供給系によれば、複数の溶液を切り替えて分析カラムに供する場合であっても、特に好ましく前述した構成の流路切替装置を備えることにより、切り替え時に溶液に空気等の気泡が混入し難いから、カラムに対する溶離液の供給速度（流速）を安定化することが可能で測定結果に誤差を生じたり、検出器においてベースラインの乱れが生じるのを防止することができる。

【0048】また本発明の検出系によれば、カラム及び検出器をオーブン中に設置し、かつ、カラム直前にヒーターを備えることにより、外部温度の変化に起因する検出器のベースラインの変動を抑えることができ、迅速な温調が可能で装置を稼働してから待ち時間が短いという効果を達成できる。また検出器中のフローセルに、特に好ましく前述した構成のフローセルを備えることにより、濃度差の大きい溶液の切り替え時におけるクロマトグラムのベースラインが変動を最小限に抑えることがで

きる。

【0049】また本発明のラック搬送系によれば、通常のラック搬送停止時の慣性によるラックのオーバーラン、装置中の他の駆動部分により生じる振動による位置ズレ、装置の傾斜による位置ズレ等を矯正し、ただしラックをサンプリング位置に保持位置決めすることが可能である。更に本発明では、ラックの保持位置決めに加えて真空採血管の保持位置決めをも行うことから、種々の異なる大きさの真空採血管の貫通部に正しくニードル下降させることができ、ニードルの破損等を防止できる。

【0050】更に本発明の前処理系によれば、3マイクロリットル以上の血液試料を吸引し、これを200倍～400倍に希釈する場合でも、希釈槽の大きさを小さくすることが可能である。この結果、希釈槽の洗浄に要する洗浄液の容量を減らすことができ、しかも、希釈槽の容量を超える分については排液槽にオーバーフローする構成とした場合、真空採血管のゴムキャップのカス等が残存することを防止することもできる。この、本発明の前処理系では、希釈槽の洗浄のための専用ポンプ等は不要であり、ニードル洗浄のための専用送液ポンプ等も不要である。このため、装置を簡素化可能で、短時間に前処理を完了することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の装置の構成を示す図である。

【図2】本発明の液体流路切り替え装置の一例を示す図である。

【図3】本発明のヒーターの一例を示す図である。

【図4】本発明で検出器として使用する吸光度計の一例を示す図である。

【図5】本発明の前処理系の構成を示す図である。

【図6】本発明のラック搬送系におけるラックの一例を示す図である。

【図7】図6に示したラックの一部分を拡大した図である。

【図8】本発明のラック搬送系におけるラックの保持位置決め装置の一例を示す図である。

【図9】本発明のラック搬送系における管（真空採血管）の保持位置決め装置の一例を示す図である。

【符号の説明】

101～103、205 溶液タンク

104～106、118 脱気装置

107 液体流路切り替え装置

108、216 送液ポンプ

109、507 サンプルインジェクタ（6方インジェクションバルブ）

110、507a サンプルロープ

111 温調ヒーター

112 分析カラム

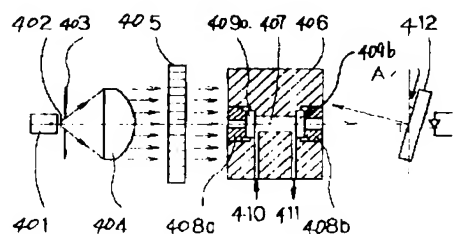
113 吸光度計（フローセル型検出器）

114 オプン
 115、513 ニードル
 116、512 第一シリジ
 117、501 希釈液タンク（希釈液）
 119、505 第二シリジ
 120、508 ニードル洗浄ブロック
 121、511 前処理槽
 122～124、506、509、515 バルブ（3方バルブ）
 125、510 混合流路
 201 チャンバ
 202 溶液流入口
 203 溶液流入口に接続された配管
 204 弁
 206 チャンバ内の連通部
 207 連通部から液体流入口に連続する空隙
 208 連通部から気体排出口に連続する空隙
 209 気体排出口
 210 気体排出口に接続された導管
 211 シリコンチューブ
 212 シリコンチューブ末端を閉塞する栓
 213 溶液流出口
 214 連通部から液体流出口に連続する空隙
 215 溶液流出口に接続された配管
 301 熱伝導性配管
 302 熱伝導性の筐体
 303 熱伝導性の筐体に埋設した熱伝導性配管
 304 発熱体
 401 光源（発光ダイオード）
 402 拡散シート
 403 ピンホール板

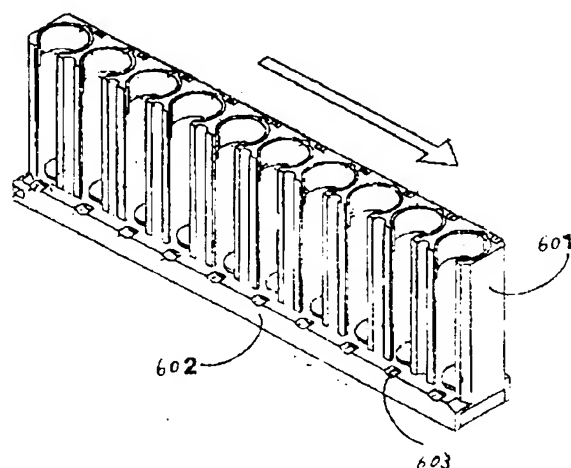
* 404 レンズ
 405 干渉フィルタ
 406 フロセル本体
 407 円柱状空間
 408 光絞り
 409 光透過性平板
 410 導入路
 411 排出路
 412 受光系（フォトダイオード）
 10 502、809 真空採血管のゴムキャップ
 503、808、906 真空採血管
 504 血液試料
 511a 廃液槽
 511b 希釈槽
 511c 廃液槽と希釈槽のしきり
 514 ニードル保持機構
 601、801 ラック
 602、802 ラックの外縁
 603、803 凹状部
 20 804 回転部材
 805 掛かり止め
 806、901 糖化ヘモグロビン分析装置本体
 807 リニアスライド
 810 スプリング
 811 搬送用掛り止め
 902 押さえ板
 903 管押さえ部材
 904 バネ
 905 回転可動部品（ローラー）
 30 907 ラックの筒状部

*

【図4】



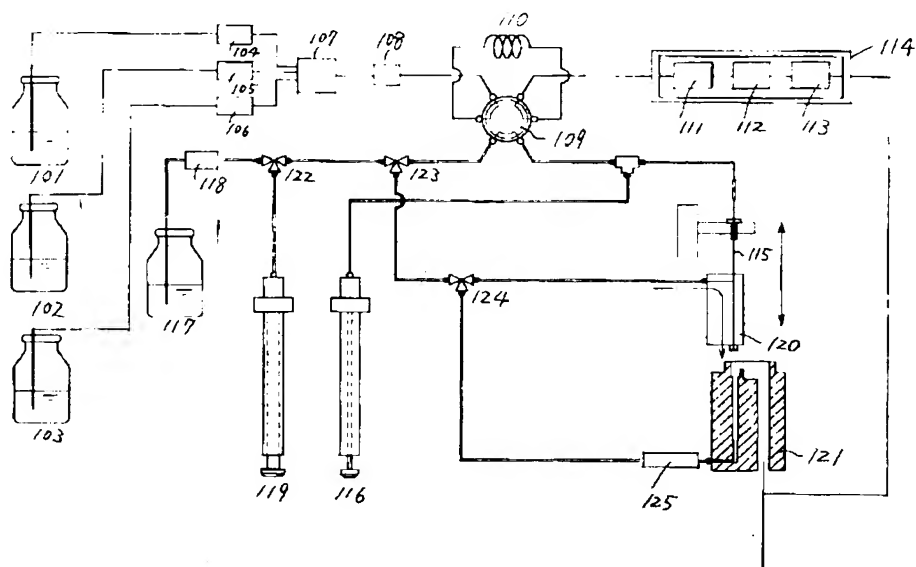
【図6】



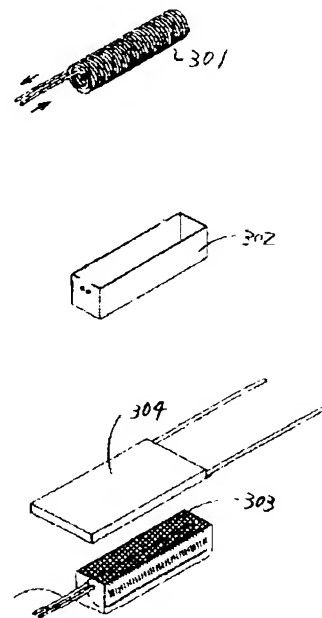
【図7】



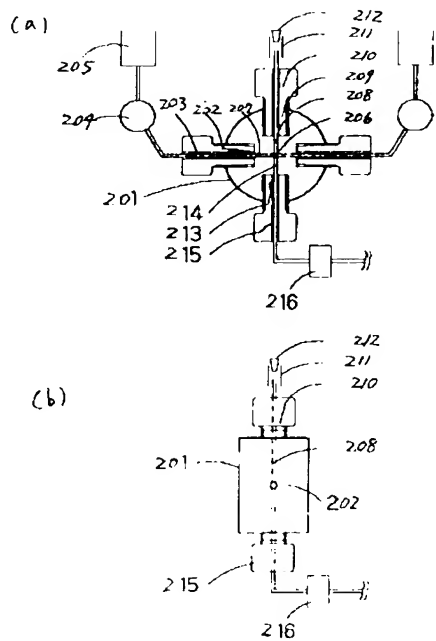
【図1】



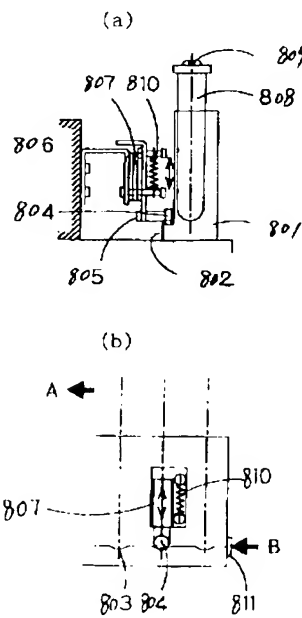
【図3】



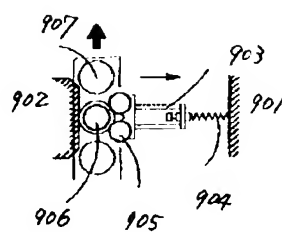
【図2】



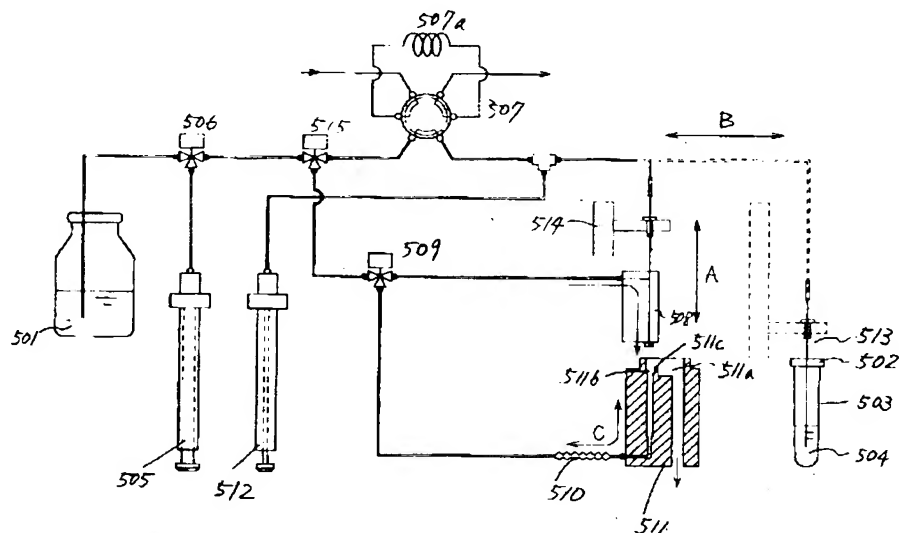
【図8】



【図9】



【図5】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

G 0 1 N 30/26
 30/34
 30/74
 33/53
 35/04
 35/08

識別記号

庁内整理番号

F I

G 0 1 N 30/26
 30/34
 30/74
 33/53
 35/04
 35/08

技術表示箇所

M
 A
 E
 V
 H
 C